

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

ҲОМИЛАДОРЛИҚДАН ОЛДИНГИ ДАВРДА COVID-19 ЎТКАЗГАН
ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК ҲОЛАТИ

14.01.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Юлдашева Гулчехра Рахимовна

Ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 ўтказган ҳомиладор
аёлларнинг клиник ва иммунологик
олати.....3

Юлдашева Гулчехра Рахимовна

Клинико-иммунологическое состояние беременных женщин,
перенесших COVID-19 в предгравидарном
периоде.....21

Yuldasheva Gulchekhra Rakhimovna

Clinical and immunological status of pregnant women who had COVID-19
in the pre-gravity period.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....47

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

ҲОМИЛАДОРЛИҚДАН ОЛДИНГИ ДАВРДА COVID-19 ЎТКАЗГАН
ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК ҲОЛАТИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2.PhD/Tib4751 рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (хулоса)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immuno.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар: **Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна**
биология фанлари доктори, профессор

Джаббарова Юлдуз Касымовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Раҳманқулова Зухра Жандаровна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даража берувчи DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2026-й «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2026-йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2026-йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмоилова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда COVID-19 инфекциясининг нафас ва асаб тизимларига таъсири яхши ўрганилган. Шунингдек, томирлар (эндотелий), миокард, буйраклар, ошқозон-ичак тизими ва бошқа органлар ҳам зарарланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра, «... SARS-CoV-2 вируси геноми тўртта тузилишга эга оқсилни кодлайди»¹. Оқсиллар орасида асосийси S-оқсил бўлиб, у ангиотензин айлантурувчи фермент 2 рецептори билан боғланиб, вируснинг хужайрага киришини ва унинг мембранаси билан бирлашини таъминлайди. Шунингдек, вируснинг кириши трансмембран серин протеаза II тури фаоллигига боғлиқ бўлиб, SARS-CoV-2 вирусининг РНКси ва вирус заррачалари бир қатор органлар ва тўқималарда, жумладан тухумдон ва уруғ йўлларида аниқланган, бу эса вируснинг репродуктив тизимга тўғридан-тўғри таъсир кўрсата олиш қобилиятидан далолат беради.

Жаҳон миқёсида олиб борилган тадқиқотлар SARS-CoV-2 вируси томир эндотелийсига тизимли шикаст етказишини намоён қилган. Бу ҳолат капиллярлар ўтказувчанлигининг ошиши, протромбоген омиллар синтезининг кучайиши, комплемент тизими ва тромбоцитлар фаоллашиши, шунингдек турли органларда микротромблар шаклланиши билан кечади. COVID-19 инфекцияси билан касалланган аёллардан олинган плацента патоморфологиясида оналик ва болалик томирларининг мальформацияси, васкулит, қовузлоқ ичи ва субхориал бўшлиқларда тромблар, хорионит ҳамда фибриноид некроз ҳолатлари кузатилган бўлиб, улар фетоплацентар етишмовчилигига олиб келади. Шулар билан бир қаторда, касалликнинг турли шаклларида иммун тизимнинг функционал ҳолатини баҳолаш, ташхислаш усулларини такомиллаштириш ҳамда дифференциал даволаш ёндашувларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида COVID 19 инфекциясидан кейин пайдо бўлувчи репродуктив бузилишларни барвақт аниқлаш ҳамда аёлларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш ва тиклашга қаратилган тиббий хизматни яхшилашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишларига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий санитария хизматида аҳолига малакали ёрдам кўрсатиш сифати ва

¹ Di Giacinto C. et al. The role of cytokines in pregnancy: Th1/Th2 balance and immunoregulation. Lancet. 2020; 395 (10223):497–506

самарадорлигини ошириш...»² каби вазифалар белгилаб берилган. Шу нуқтаи назардан, касалликдан кейин юзага келувчи репродуктив асоратларни иммун ҳолат, цитокинлар ҳолати мувозанати ва нейрогормонал бошқарувни ҳисобга олган ҳолда клиник иммунологик ташхис ва профилактика усуллари жорий этиш зарурлигини таъкидлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ 6035 сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, санитария-эпидемиологик осойишталик ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ 6110 сон «Бирламчи тиббий санитария муассасалари фаолиятига тамоман янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, шунингдек, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 4 августдаги 461 сонли «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларга тиббий хизмат кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши -нинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладорлик даврида онанинг иммун тизимида кўп босқичли қайтасозлаш жараёнлари содир бўлади: Th1 тип жавобдан Th2 тип жавобга бурилиш ва регулятор CD4+ Т лимфоцитлар (Treg) популяциясининг кенгайиши, цитотоксиклиги пасайтирилган, аммо ангиоген омиллар секрецияси кучайтирилган децидуал NK ҳужайраларининг фаоллашуви, яллиғланишга қарши цитокинлар (IL 10, TGF β) даражасининг ошиши, толероген дендрит ҳужайраларининг шаклланиши ва децидуадаги M2 макрофаглар улушининг кўпайиши, трофобластларда ноанъанавий HLA G экспрессияси ва IDO га боғлиқ триптофан метаболизмининг фаоллашиши натижасида она томонидан Th1 жараёнлар сусайтирилади (Schumacher ва бошқ., 2018; Tilburgs ва бошқ., 2019; Wallace ва бошқ., 2020). Бу мувофиқлаштирилган ўзгаришлар ҳомила учун иммунологик устунлики яратади, онада эса вирус ва бактерияларга қарши тизимли ҳимоя сақланиб қолади.

COVID 19 билан касалланган ҳомиладор аёллар ўртасидаги клиник тадқиқотлар яллиғланишга олиб келувчи йўлларнинг

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги ПФ-60-сон Фармони

сезиларли даражада фаоллашувини кўрсатди: қон зардобидаги IL 6, IL 8 ва TNF α даражалари ошган, CD4+ ва CD8+ Т лимфоцитлар сони кескин камайган, NK ҳужайраларнинг цитотоксик фаолияти кучайган, бу ўзгаришлар инфекция оғирлиги ва муддатидан олдин туғруқ хавфи билан тўғридан тўғри боғлиқ эканлиги аниқланган (Chen ва бошқ., 2022; Smith ва бошқ., 2021).

COVID 19 дан тузалган аёлларда ўтказилган плацента патоморфологик ва иммуногистокимёвий тадқиқотларида CD68+ макрофаглар инфильтрацияси билан қовузлоқ васкулити, хориал қовузлоқларнинг фибриноид некрози, комплемент тизимининг фаоллашгани ва трофобластдаги HLA G экспрессиясидаги дисбаланс аниқланган, бу эса фетоплацентар қон айланишининг бузилиши, ҳомиланинг бачадонда ўсишдан қолиши ва фетоплацентар етишмовчилигига олиб келиши мумкин (Shanes ва бошқ., 2020; Martinez Portilla ва бошқ., 2021).

Шу билан биргаликда, ҳомиладорликкача бўлган даврда COVID 19 инфекциясини бошидан кечирган аёлларнинг клиник иммунологик ҳолати етарли даражада ўрганилмаган. Иммун маркерлар динамикаси, ҳомиладорликкача ва ҳомиладорлик пайтидаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг перинатал натижалар билан боғлиқлигига оид лонгитюд маълумотлар деярли мавжуд эмас. Бу эса ишончли прогностик мезонлар ва самарали профилактик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун комплекс тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ҳомиладорликнинг турли даврларида COVID-19 бўлган аёлларда, шунингдек прегравид даврида SARS COV-2 коронавирус инфекциясини бошдан кечирган ҳомиладор аёлларда акушерлик асоратлари прогнозининг муҳим клиник, иммунологик ва биокимёвий мезонларини аниқлаш (2022-2026 йй.)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID -19 ўтказган ҳомиладор аёлларнинг клиник ва иммунологик ҳолатини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг репродуктив тизимига коронавирус инфекциясининг таъсирини баҳолаш;

ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган турли ҳомиладорлик даврида бўлган аёлларда цитокин ҳолатининг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган турли ҳомиладорлик даврида бўлган аёлларда клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

ҳомиладорликда аниқланган клиник ва иммунологик хусусиятларига асосланиб, ҳомиладорлик даврида концепциядан олдин коронавирус инфекциясига чалинган аёлларни бошқариш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида РИОваБСИАТМ Фарғона филиалига ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID 19 инфекциясини бошдан кечирган ва турли акушерлик шикоятлари билан мурожаат 118 нафар ҳомиладор аёл, назорат гуруҳига эса гестациянинг турли муддатларида физиологик ҳомиладорликдаги 72 нафар аёл киритилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID 19 инфекциясини бошдан кечирган аёллар ва амалда соғлом ҳомиладор аёлларнинг биокимёвий ҳамда иммунологик таҳлиллар учун мўлжалланган веноз қон зардоби намуналари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ҳомиладорликдан олдинги қисқа предгравилар даврда коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасидан қатъи назар, она организмнинг ҳомилага нисбатан иммунологик толерантлиги бузилиши, бу эса янги туғилган чақалоқларда туғруқдан сўнги ҳалокат ҳолатларининг ортиши билан намоён бўлиши аниқланган;

илк бор ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда гестациянинг турли босқичларида яллиғланишга ҳос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8) миқдори ошиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4) миқдори пасайиши аниқланган;

илк бор IFN α миқдорининг пасайиши ҳамда IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда прогностик мезон сифатида тавсия этилган;

илк бор COVID-19 инфекциясинининг оқибатлари аёллар репродуктив тизимга таъсир кўрсатиши ва бу ҳолат гестация даврида цитокин ҳолатининг динамик ўзгаришларига сабаб бўлиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда пренатал скрининг протоколларига яллиғланишга ҳос ва қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α ва IFN γ) миқдорини аниқлашни киритиш асосланган;

коронавирус инфекциясини туфайли юзага келган клиник

иммунологик ўзгаришлар гестациянинг барча босқичларида намоён бўлиб, касалликнинг бошланғич оғирлик даражасидан қатъи назар кузатилиши, бу эса бундай аёлларни назорат қилиш ва бошқаришда ягона стандартлаштирилган ёндашувни жорий этиш зарурлиги аниқланган;

вақтида терапевтик ва профилактик коррекциялаш тадбирларни таъминлаш мақсадида ҳомиладорлик муддатидан келиб чиқиб иммунологик мониторинг ҳажми ва қайтараилиш даражасини мослаштириш зарурлиги исботланган;

IFN γ юқори даражаси ва IFN α паст даражасининг уйғунлиги исталган триместрда ҳам ишончли акушерлик асоратларининг прогностик белгиси сифатида намоён бўлиши исботланган, бу ушбу маркерларни эрта хавфни стратификация қилиш ва профилактик стратегияларни ишлаб чиқишда фойдаланиш зарурлигини асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладорликдан олдинги қисқа предгравилар даврда коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасидан қатъи назар, она организмнинг ҳомилага нисбатан иммунологик толерантлиги бузилиши, бу эса янги туғилган чақалоқларда туғруқдан сўнги ҳалокат ҳолатларининг ортиши билан намоён бўлганлиги, гестациянинг турли босқичларида яллиғланишга ҳос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8) миқдори ошиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4) миқдори пасайганлиги, IFN α миқдорининг пасайиши ҳамда IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда прогностик мезон сифатида тавсия этилганлиги ва COVID-19 инфекциясинининг оқибатлари аёллар репродуктив тизимга таъсир кўрсатиши ва бу ҳолат гестация даврида цитокин ҳолатининг динамик ўзгаришларига сабаб бўлиши асосланганлиги билан билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пренатал скрининг протоколларига яллиғланишга ҳос ва қарши цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α ва IFN γ) миқдорини аниқлашни киритиш асосланганлиги, касалликнинг бошланғич оғирлик даражасидан қатъи назорат қилиш ва бошқаришда ягона стандартлаштирилган

ёндашувни жорий этиш зарурлиги аниқланганлиги, ҳомиладорлик муддатидан келиб чиқиб иммунологик мониторинг ҳажми ва қайтараилиш даражасини мослаштириш зарурлиги исботланганлиги ҳамда IFN γ юқори даражаси ва IFN α паст даражасининг уйғунлиги эрта хавфни стратификация қилиш ва профилактик стратегияларни ишлаб чиқишда фойдаланиш зарурлигини асослаганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларнинг клиник ва иммунологик ҳолатини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ҳомиладорликдан олдинги қисқа предгравилар даврда коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасидан қатъи назар, она организмнинг ҳомилага нисбатан иммунологик толерантлиги бузилиши, бу эса янги туғилган чақалоқларда туғруқдан сўнги ҳалокат ҳолатларининг ортиши билан намоён бўлиши аниқланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёллар учун антенатал ёрдам сифатини оширишга, гестация даврининг физиологик кечишини таъминлаш, ҳомиланинг йўқотилишини олдини олиш, унинг нормал бачадонда ривожланишини таъминлаш ҳамда перинатал ўлимни камайтиришга хизмат қилади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этиш COVID-19 билан боғлиқ цитокин профилини аниқлаш, она ва ҳомила учун асоратларни прогноз қилиш ва олдини олиш ҳамда даволаш тактикасини оптималлаштириш орқали иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берган ва 118 беморда даволаш харажатларини 73632000 сўмга тежашга имкон берган; *хулоса:* ҳомиладорликдан олдинги қисқа предгравилар даврда коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасидан қатъи назар, она организмнинг ҳомилага нисбатан иммунологик толерантлиги бузилиши, бу эса янги туғилган чақалоқларда туғруқдан сўнги ҳалокат ҳолатларининг ортиши билан

намоён бўлиши асосланган;

иккинчи илмий янгилик: ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда гестациянинг турли босқичларида яллиғланишга ҳос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8) миқдори ошиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4) миқдори пасайиши аниқланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* цитокин ҳолати динамикасининг аниқланган хусусиятлари онадан болага патологик жавобнинг яллиғланиш иммунологик генезининг устунлигини тасдиқлашга имкон беради ва клиник жиҳатдан ҳомиланинг ҳаётий зарур таъминоти, ривожланишининг ёмонлашуви, ҳатто муддатидан олдин тушиши кўринишида намоён бўлади; *иқтисодий самарадорлиги:* олинган натижаларнинг амалиётда қўлланилиши ҳомиладорлик асоратларининг иммунологик генезини аниқлашга имкон берди, комплекс фармакотерапияни ўтказиш 118 бемор учун ётоқ кунлари сонини камайтириш ҳисобига 56086580 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини берган; *хулоса:* ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини симптомсиз ўтказган аёлларда гестациянинг турли босқичларида яллиғланишга ҳос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8) миқдори ошиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4) миқдори пасайиши асосланган;

учинчи илмий янгилик: илк бор IFN α миқдорининг пасайиши ҳамда IFN γ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда прогностик мезон сифатида тавсия этилганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан

амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: этилган клиник олди иммунодиагностика усуллари ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи туфайли шифохонага ётқизиш ҳолатлари ва ҳомила сақланмаслик ҳолатлари сонини камайтириш имконини берди; *иқтисодий самарадорлиги*: клиник олди иммунодиагностика ва таклиф этилган комплекс терапияни қўллаш орқали ҳомиладорликни тушиш хавфининг давомийлигини ва асоратлар сонини камайтиришга, шунингдек, бир бемор учун даволаш харажатини 624000 сўмгача қисқартиришга эришилди, 118 нафар бемор учун жами 73632000сўм иқтисод қилинди; *хулоса*: IFNα миқдорининг пасайиши ҳамда IFNγ миқдорининг ошиши ҳомила ҳолатини баҳолашда прогностик мезонлиги асосланган;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 инфекциясинининг оқибатлари аёллар репродуктив тизимга таъсир кўрсатиши ва бу ҳолат гестация даврида цитокин ҳолатининг динамик ўзгаришларига сабаб бўлиши асосланганлиги бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022 йил 16 ноябрда №8н-р/1281-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладорликдан олдин COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган аёлларда интерферонлар синтезини баҳолаш диагностика мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Андижон филиалида 2024 йил 26 сентябрдаги №38-сонли ва Республика ихтисослашган она ва бола саломатлиги илмий амалий тиббиёт маркази Фарғона филиалида 2024 йил 25 сентябрдаги №113-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/21-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: ҳомиладорликкача коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларга кўрсатиладиган антенатал ёрдам сифатининг ошиши гестация даврининг физиологик кечишини таъминлашга, ҳомила йўқотилишини олдини олишга, унинг нормал бачадонда ривожланишига ҳамда перинатал ўлим ҳолатларини камайтиришга қаратилган; *иқтисодий самарадорлиги*: ҳомиладорлик патологияси патогенезига йўналтирилган комплекс фармакотерапияни қўллаш даволаш муддатларини қисқартиришга ва ҳар бир бемор учун 475 310 сўм миқдорида бюджет маблағларини тежашга имкон берди; *хулоса*: COVID-19 инфекциясинининг оқибатлари аёллар репродуктив тизимга таъсир кўрсатиши ва бу ҳолат гестация даврида цитокин ҳолатининг динамик ўзгаришларига сабаб бўлиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 6 та, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика

илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида илмий тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, ушбу тадқиқотларнинг Республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган илмий ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Репродуктив ёшдаги аёллар орасида COVID-19 муаммосининг ҳозирги ҳолати» деб номланган биринчи бобида коронавирус инфекциясининг аёллар репродуктив функцияси патологиясида тутган ўрни, COVID-19 эпидемиологияси, патогенези назарий жиҳатлар таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган, бундан ташқари диагностика мезонлари бўйича, COVID-19да ҳомиладорликдан олдин ва ҳомиладорлик пайтида иммунитет гомеостазининг бузилиши ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ёки баъзи тушунтиришларни талаб қиладиган томонлари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Текширилган аёлларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот учун клиник материаллар, тадқиқот дизайни ва босқичлари, шунингдек, Фарғона вилояти перинатал марказига турли акушерлик шикоятлари билан мурожаат қилган 118та ҳомиладор аёлларда клиник, лаборатория ва статистик тадқиқот усуллари келтирилган. Ушбу 118 та аёлнинг барчаси ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланганлиги аниқланди. Бундан ташқари, улардан 79 нафари SARS-CoV-2 билан касалланганлигини билмаган, чунки уларда касаллик симптомсиз ўтган, яъни уларда коронавирус инфекциясининг енгил даражаси бўлган. Уларнинг COVID-19 билан касалланганлигини, стационарга ётқизилганда аниқланган SARS-CoV-

2га қарши IgG антитаналари тасдиқлади. Улар 1-асосий гуруҳни ташкил қилди.

Иккинчи асосий гуруҳни ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланган 39 та ҳомиладор аёл ташкил қилди, уларда COVID-19 турли даражадаги оғирликда кечган ва улар тегишли даволашни олинган. Шунини таъкидлаш керак, 39 та аёлдан 27 нафариди (69,2%) коронавирус инфекцияси ўртача оғирликда кечган ва улар уй шароитида даволанган. 12 нафар аёлда (30,8%) касалликнинг оғир кечиши кузатилган ва улар стационар шароитида даволанган. Назорат гуруҳини физиологик ҳомиладорлик билан 72 та аёл ташкил қилди.

Барча беморларни бир хил схема бўйича текшириш учун стандартлаштирилган анкета-карта ишлаб чиқилган, бу схема ҳаёт ва касаллик анамнезини ўрганиш, умумий қабул қилинган лаборатория ва махсус тадқиқот усулларини ўз ичига олади. Охиргилари лаборатория, биокимё, иммунология, бактериология, УЗИ ва статистик усулларни ўз ичига олади. Касаллик ташхиси қўшимча текширувлар орқали аниқланди. Стандарт клиник-лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари қўлланилди.

Иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти Репродукция иммунологияси лабораториясида олиб борилди. Қон зардобидидаги цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ) даражасини аниқлаш, Вектор Бест МЧЖ (РФ) тест-тизимлари ёрдамида илова қилинган кўрсатмаларга мувофиқ, иммунофермент анализ (ИФА) усули ёрдамида амалга оширилди.

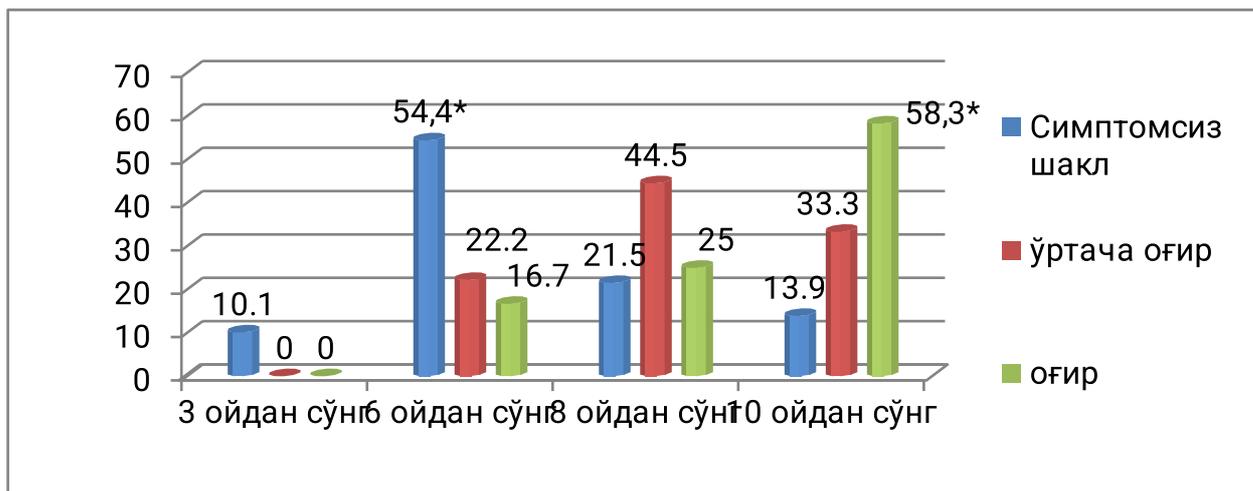
Олинган натижалар "Excel" дастури ёрдамида статистик таҳлил қилинди. Дастлабки параметрик вариантларни таққослаш намуналарни тақсимлашнинг тўғрилигини баҳолаш хато эҳтимолини (p) ҳисоблаш орқали Стъюдент мезони (t) асосида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладор аёлларнинг клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобидида ҳомиладорликдан олдин коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг анамнестик маълумотлари ва клиник ва лаборатория тадқиқот натижалари, COVID-19 дан тузалиб, даволанган 39та аёлда келтирилган таҳлиллар ҳомиладорликнинг бошланиши COVID-19нинг оғирлигига боғлиқлигини кўрсатди (1-расм).

Шундай қилиб, коронавирус инфекциясининг ўртача оғирлик даражаси билан ҳомиладорлик аёлларнинг 22,2% (6) 6 ойдан кейин, 44,4% (12) 8 ойдан кейин ва 33,3% (9) 10 ойдан кейин содир бўлган. Коронавирус инфекциясининг оғир шаклига чалинган аёлларнинг 16,7% (2) ҳомиладорлик 6 ойдан кейин, 25,0% (3) 8 ойдан кейин ва 58,3% (7) 10 ойдан кейин содир бўлган. COVID-19 дан кейинги ҳомиладорликнинг таҳлили шунини кўрсатдики, симптомсиз шаклда кўпчилик аёллар - 6 ойдан кейин, ўртача шаклда - 8 ойдан кейин ва

оғир шаклда - 10 ойдан кейин ҳомиладор бўлишди.

Шуни таъкидлаш керакки, 118 та аёлнинг барчаси контрацептив воситалардан фойдаланмаган. Ушбу маълумотлар коронавирус инфекциясининг репродуктив функцияга салбий таъсир кўрсатишини кўрсатади.



1-расм. Коронавирус инфекциясини юқтирган аёлларда ҳомиладорликнинг бошланиши, оғирлик даражасига қараб

Шунингдек, биз коронавирус инфекциясидан тузалган аёлларнинг ёш таркибини таҳлил қилдик. Маълумки, ёш муҳим аҳамиятга эга эмас. Ушбу гуруҳдаги ҳомиладор аёллар 28-40 ёш оралиғида бўлиб, уларнинг асосий қисмини 31 ва ундан катта ёшдаги аёллар ташкил этди, бу касал бўлмаганларга нисбатан ўртача 2 баравар кўпдир (53,4% / 26%, $p < 0,05$). Паритет таҳлили шуни кўрсатдики, илк ҳомиладорликлар сони қайта ҳомиладорликка нисбатан 2,6 ва 1,8 баравар кўп, ҳам асосий, ҳам назорат гуруҳларида – 3,5 баравар ($p < 0,05$) эди.

Камқонлик ҳомиладорликнинг кенг тарқалган асорати эди. Назорат гуруҳида ТДА частотаси 27,8%, асосий гуруҳда эса 55,7 дан 60,0% гача бўлган. Ҳомиладор аёлларда анемия 2 баравар, сийдик йўллари яллиғланиш касалликлари аҳолига қараганда 3 баравар кўп бўлган (12,7%/4,2%). Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу патология назорат гуруҳига нисбатан ҳар олтинчи беморда қайд этилган, COVID-19, билан касалланган деярли ҳар учинчи бемор метаболитик синдром билан касалланган.

Гематологик тадқиқотга кўра, гемоглобин даражасида ($p < 0,05$), қизил қон таначалари ($p < 0,05$) ва оқ қон ҳужайралари ($p < 0,05$) сонида сезиларли фарқ бор эди, бу беморларда ўртача камқонлик мавжудлиги аниқланди, асосий гуруҳ, лейкоцитозга кўра ва СОЭ даражалари, яллиғланиш реакциясининг мавжудлиги кўрсатади ($p < 0,05$).

Гемостаз параметрларини қиёсий баҳолаш беморларнинг асосий

гурухи қонининг гемостатик потенциалини оширишга аниқ эътибор қаратилишини аниқлади. Протромбин индексининг 1,6 бараварга, антитромбиннинг 1,6 баробарга ва ФҚТВ нинг 1,3 баробарга сезиларли пасайиши, шунингдек, фибриногеннинг 1,6 баравар ошиши аниқланди, бу асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларида тромбоемболияга мойиллигини кўрсатади. Бу, шунингдек, II-триместрда COVID-19 билан касалланган аёлларда Д-димернинг юқори даражасидан далолат беради, бу назорат гуруҳига қараганда 2,3 ва 2,8 марта сезиларли даражада юқори эди ($p < 0.05$).

Бизнинг тадқиқотимизда асосий гуруҳ аёлларида ферритин даражаси 200 нмол/л чегарасидан ошиб кетди, бу назорат кўрсаткичидан 7,7-7,8 баравар юқори (235/29,9 нмол/л ва 230/29,9 нмол/л, $p < 0,05$). Юқоридаги маълумотлар ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг танасида фаол яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, клиник-лаборатор маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомиладорликдан биров олдин COVID-19 билан касалланган аёлларнинг танасида камқонлик (56,8%) ошади, фаол яллиғланиш жараёнининг мавжудлиги аниқланган, бу шуни кўрсатадики, қонда ферритин даражасининг ортиши 230 нг / мл дан ва Д-димер - 1200 нг / мл дан, ЭЧТ - 27 мм/с дан ошади.

Яллиғланиш реакциясининг кучайиши, гиперкоагуляция ва гипоксия натижасида ҳомиладорликдан олдинги коронавирус инфекцияси ҳомиладорлик жараёнига салбий таъсир қилади (1-жадвал). Шундай қилиб, I- ва II-триместрларда касалхонага борган асосий гуруҳнинг 76 та ҳомиладор аёллари ҳомиладорликни тўхташ ҳавфининг субъектив ва объектив белгиларига эга эдилар. Давом этаётган терапияга қарамай, ҳомиладорликнинг йўқолиши деярли ҳар бир иккинчи беморда кузатилган, ҳам анамнезда симптомсиз COVID-19, ҳам ушбу патологиядан азият чеккан ва даволанган беморларда бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичдан сезиларли даражада 8,3 баравар юқори (6,2%), ($p < 0,05$). Ҳомиладорлик 49% да сақланиб қолган, назорат гуруҳида эса 1,9 баравар юқори бўлган. Ушбу патологияда 1- ва 2-асосий гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ йўқ эди. III -триместрда асосий гуруҳдаги беморларда амниотик суюқлик патологияси (кўп сув ва кам сув) юқори даражада аниқланди, мос равишда 29% ва 12,7%, бу назорат гуруҳидан 4 мартадан анча юқори ва инфекция мавжудлигини кўрсатади. Асосий патология йўлдош етишмовчилик бўлиб, у бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши бузилиши (БЙХҚБ) (73,4%) ва ҳомила ривожланишининг орқада қолиш синдроми (ХРОҚС) (51,9%) билан намоён бўлди, бу назорат гуруҳидан мос равишда 17,4% ва 4,2% юқори ($p < 0,01$). Коронавирус инфекцияси натижасида муддатидан олдин туғилишлар сони назорат гуруҳидан 5,9 марта кўпроқ

(16,5%/2,8%) бўлди, ва ўз вақтида туғилишлар сони $83,5 \pm 4,2\%$ бўлиб, назорат гуруҳидан 13,6% паст бўлди. Шунини таъкидлаш жоизки, 1-ва 2-гуруҳларида ҳомиладорлик асоратлари бир хил бўлиб, фарқ статистик аҳамиятга эга эмас, бу уларнинг ривожланиш патогенези бир хиллигини кўрсатади.

Аёлларнинг ушбу гуруҳида ҳомиладорлик асоратларининг юқори даражаси COVID-19 касаллиги ва хомиладор бўлиш ўртасидаги интервални контрацепция орқали 1-1,5 йилга узайтиришни тавсия қилиш зарурлигини кўрсатади. Бу организмнинг гомеостазини тиклаш учун реабилитацион даволаш-профилактика тадбирларини ўтказиш имконини беради.

Ҳомиладорликнинг триместрида ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорликнинг асоратлари ва натижалари

Ҳомиладорлик натижаси	Асосий гуруҳ n=118						Назорат гуруҳи, n=72	
	1- гуруҳ		2-гуруҳ		Жами		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
I - II триместр	50	63,3±5,4	26	66,7±7,5	76	64,4±4,4	48	66,7±5,5
Тушиш хавфи	50	100,0*	26	100,0*	76	100,0*	7	14,6±5,1
Спонтан тушиш	27	54,0±7,0*	12	46,2±9,7*	39	51,3±5,7*	3	6,2±3,4
Ҳомиладорлик сақланган	23	46,0±7,0*	14	53,8±9,7*	37	48,7±5,7*	45	93,8±3,4
III триместрда қабул қилинган	29	36,7±5,4	13	33,3±7,5	42	35,6±4,4	24	33,3±5,5
Жами	52	65,8±5,3*	27	69,2±7,3*	79	66,9±4,3*	69	95,8±2,3
Кам сувлилик	7	13,5±4,8*	3	11,1±6,0	10	12,7±3,8*	2	2,9±2,0
Кўп сувлилик	16	30,8±6,4*	7	25,9±8,4*	23	29,1±5,1*	5	7.3±3,0
Преэклампсия	5	9,6±4,1	2	7,4±4,9	7	8,9±3,2	0	0
БЙХҚБ	38	73,1±6,2*	20	74,1±8,4*	58	73,4±5,0*	12	17,4±4,5
ХРОҚС	26	50,0±6,9*	15	55,5±9,5*	41	51,9±5,6*	3	4,2±2,3
Эрта туғруқ	8	15,4±5,0*	5	18, 5±7,5*	13	16,5±4,2*	2	2,8±2,0
Шошилич туғруқ	44	84,6±5,0*	22	81,5±7,5*	66	83,5±4,2*	67	97,1±2,0

Изоҳ: фарқ назорат гуруҳидаги бир хил кўрсаткичга нисбатан сезиларли, * $p < 0,05$

Диссертациянинг «Ҳомиладорлик муддатига қараб, ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган аёлларнинг цитокин ҳолати» деб номланган тўртинчи бобда ҳомиладорликдан олдин COVID-19ни симптомсиз ўтказган 79 та аёлнинг ҳомиладорлик триместрлари бўйича текширув натижалари келтирилган, бу уларнинг қонида SARS-CoV-2га IgGни аниқланиши билан тасдиқланган.

2-гуруҳга ҳомиладорликдан олдин COVID-19 билан касалланган ва патогенетик терапия олган 39 та ҳомиладор аёллар ташкил қилди, улар текширув вақтида I-триместрда текширилганларнинг 30,8%, II-триместрда 35,9% ва III-триместрда 33,3% ни ташкил қилди.

Назорат гуруҳини 72 та ҳомиладор аёллар: I-триместрда 25 та, II-триместрда 23 та ва III-триместрда 24 та аёллар ташкил қилган. Триместрлар бўйича тақсимотда ҳам икки асосий гуруҳда, ҳам назорат гуруҳида ҳомиладор аёллар сони деярли бир хил бўлган ($p>0,05$).

Биз ўрганилган цитокинларни иккала асосий гуруҳда таҳлил қилдик, уларнинг натижалари 2-жадвалда келтирилган. 2-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, физиологик ҳомиладорлик давомида IL-1 β даражаси $162,3 \pm 8,5$ пг/мл дан $182,3 \pm 12,2$ пг/мл гача ошади, асосий гуруҳларда ҳам IL-1 β ишлаб чиқариш сезиларли даражада юқори қийматларда 200 пг/мл дан юқорига кўтарилади.

Шунингдек, IL-6 ва IFN γ миқдорларида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар кузатилади: уларнинг қондаги даражалари барча триместрларда нормадан юқори бўлади ($p<0,05$).

IL-4 га келсак, асосий гуруҳда унинг даражаси назорат гуруҳига нисбатан пасайган ва ҳомиладорлик давомида босқичма-босқич пасайиш кузатилган. Ковид инфекцияси, ҳатто яқиндаги анамнезда ҳам, IL-4 нинг иштирок этиши она иммун тизимини бошқаришда йўлдош функцияни бузади, бу эса ҳомиланинг ўсиши ва ривожланишига таъсир қилиши мумкин.

Ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳларида IL-8 даражаси назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлган, аммо ҳомиладорлик давомида унинг даражаси пасаяди, лекин нормал даражадан сезиларли даражада юқори бўлиб қолади.

Анализ қилинган натижалар (жадвалга қаранг) шуни кўрсатадики, IFN α ва IFN γ даражалари физиологик ва патологик ҳомиладорлик давридаги аёлларнинг гестацион даври ҳолатини баҳолаш учун диагностик мезон ҳисобланади.

Шундай қилиб, COVID-19 билан касалланган ва патогенетик терапия олган ҳомиладор аёлларда I-триместрда интерферон- α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон IFN α даражаси 18-24 пг/мл ва физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 24-28 пг/мл бўлган. Текширилаётган беморлар гуруҳида биринчи триместрда интерферон- γ синтезини баҳолашнинг диагностик мезони назорат

гуруҳидаги 24-32 пг/мл га нисбатан 33-40 пг / мл даражада эди.

II-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 19-25 пг/мл даражада бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларга нисбатан 25-35 пг/мл бўлган. IFN γ синтези эса 38-48 пг/мл назорат гуруҳига нисбатан 25-35 пг/мл эди.

2-жадвал

Ҳомиладорликнинг триместрлари бўйича текширилган беморларда ўрганилган цитокинлар даражаси (M \pm m)

Кўрсаткич	I-триместр		
	Физ.ҳомиладорлик, n=25	1-гуруҳ, n=24	2-гуруҳ, n=12
IL-1 β , пг/мл	162,3 \pm 8,5	198,4 \pm 11,6 ^{*^}	232,4 \pm 8,7*
IL-4, пг/мл	226,7 \pm 9,3	194,3 \pm 12,4 ^{*^}	145,4 \pm 7,4*
IL-6, пг/мл	45,6 \pm 2,8	74,9 \pm 4,3*	58,2 \pm 4,5*
IL-8, пг/мл	114,5 \pm 4,7	154,6 \pm 11,2*	139,6 \pm 9,3
IFN α , пг/мл	26,8 \pm 1,5	24,3 \pm 1,4	22,8 \pm 1,3*
IFN γ , пг/мл	28,1 \pm 1,6	32,7 \pm 2,4*	36,8 \pm 3,1*
	II-триместр		
	Физ. ҳомиладорлик, n=23	1-гуруҳ, n=26	2-гуруҳ, n=14
IL-1 β , пг/мл	178,2 \pm 11,3	237,8 \pm 13,1*	238,4 \pm 13,2*
IL-4, пг/мл	184,5 \pm 10,2	156,8 \pm 9,2*	158,3 \pm 8,5*
IL-6, пг/мл	76,2 \pm 3,2	92,4 \pm 4,6*	91,6 \pm 4,3*
IL-8, пг/мл	29,3 \pm 1,2	72,5 \pm 3,2*	68,4 \pm 4,6*
IFN α , пг/мл	29,4 \pm 2,4	24,6 \pm 1,2*	21,3 \pm 1,1*
IFN γ , пг/мл	26,8 \pm 2,2	39,5 \pm 2,3*	43,2 \pm 2,4*
	III-триместр		
	Физ. ҳомиладорлик, n=24	1-гуруҳ, n=29	2-гуруҳ, n=13
IL-1 β , пг/мл	182,3 \pm 12,2	214,6 \pm 12,3 ^{*^}	227,5 \pm 11,2*
IL-4, пг/мл	134,7 \pm 14,4	121,6 \pm 8,1 ^{*^}	119,2 \pm 6,5*
IL-6, пг/мл	51,9 \pm 2,4	78,5 \pm 5,3*	77,1 \pm 4,4*
IL-8, пг/мл	20,7 \pm 1,3	68,4 \pm 3,1*	74,5 \pm 4,6*
IFN α , пг/мл	25,3 \pm 1,1	20,5 \pm 1,1*	19,5 \pm 2,7*
IFN γ , пг/мл	32,5 \pm 2,2	45,6 \pm 2,7*	49,6 \pm 3,2*

Изоҳ: назорат гуруҳи маълумотлари билан фарқлар ишончлидир* - $p < 0,05$, 2-гуруҳ маълумотлари билан фарқлар ишончлидир[^] - $p < 0,05$.

III- триместрда беморларда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 15-25 пг/мл даражада бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда нисбатан 20-28 пг/мл бўлган. IFN γ синтези эса 45-55 пг/мл диапазонида бўлган ва назорат гуруҳида нисбатан 25 - 35 пг/мл эди.

Ҳомиладорликдан олдинги даврда симптомсиз COVID-19 билан касалланган I-триместрдаги ҳомиладор аёлларда IFN α синтезини баҳолашнинг диагностик мезони, физиологик ҳомиладор аёлларда 25 -30 пг/мл даражасига нисбатан 18-28 пг/мл бўлган. IFN γ синтезини баҳолашнинг диагностик мезони назорат гуруҳидаги 24-32 пг/мл га нисбатан даражаси 27-37 пг/мл эди.

COVID-19 билан симптомсиз, ҳомиладорликдан олдинги даврида касалланган ҳомиладор аёлларда II-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 20-30 пг/мл даражасида бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 25-35 пг/мл даражасида ва IFN γ синтези – 35-45 пг/мл, назоратда эса 22-32 пг/мл эди.

COVID-19 билан симптомсиз, ҳомиладорликдан олдинги даврида касалланган ҳомиладор аёлларда III-триместрда IFN α синтезини баҳолаш учун диагностик мезон 15-25 пг/мл даражасида бўлган, физиологик ҳомиладорликдаги аёлларда эса 20-30 пг/мл даражасида ва IFN γ синтези – 40-55 пг/мл, назоратда эса 25-35 пг/мл эди.

Шундай қилиб, биз IFN γ даражасининг ошиши ва IFN α даражасининг пастлиги, ҳомиладорлик даврида ҳомилани инфекциядан ҳимоя қилишнинг заифлигини акс эттириши мумкинлигини аниқладик, бу туғилишдан олдин ёки кейин ўлимга олиб келиши мумкин. Демак, IFN γ даражасининг ошиши ва IFN α даражасининг пастлиги ҳомилани инфекциядан ҳимоя қилишнинг заифлигини акс эттириши мумкин.

Ушбу таҳлил ҳомиладорликдан олдинги даврида патогенетик терапия ўтказилган ёки ўтказилмаган ҳолатларда ҳомиладорлик давомида айрим цитокинларнинг ўзгаришларидаги кичик фарқларни кўрсатиш мақсадида ўтказилди. Яъни, COVID-19 симптомсиз ўтган бўлса ҳам, патогенетик терапиясиз иммун тизимида ўхшаш жараёнларни келтириб чиқаради, бу эса ҳомиладорлик давомида патологияларнинг олдини олиш учун коррекцияни талаб қилади.

Шундай қилиб, асоратланган ҳомиладорлик даврида яллиғланишга хос цитокинларни ишлаб чиқаришнинг юқори даражаси иммун тизимининг гуморал омилининг фаоллашишини кўрсатади, чунки яллиғланиш реакциялари ривожланишининг патогенезида иштирок этадиган иммунорегуляцион омиллар (IL-1 β , IL-6, TNF α) ажралиб чиқади, биринчи навбатда мононуклеар фагоцитларнинг функционал ҳолатини тавсифлайди.

Ҳомиладорликдан олдинги даврида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда бутун гестацион давр мобайнида яллиғланишга

хос цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ) даражасининг ишончли ошиши аниқланди, бу эса яллиғланиш агрессиясининг фаоллашганлигини кўрсатади. бу ўз навбатида ҳомиладорликнинг патологик кечишига сабаб бўлиб, ҳомиланинг ривожланишига салбий таъсир кўрсатади.

Аёлларда, ҳомиладорликдан олдинги даврида COVID-19 билан касалланган бўлса, гестациянинг турли даврларида IFN α ва IL-4 каби яллиғланишга қарши цитокинларининг секрециясининг камайиши кузатилади. Бу цитокинлар она организмнинг аллотрансплантат (ҳои́ла)га нисбатан агрессив жавобини сусайтириб, она ва ҳои́ла ўртасида толерантликни таъминлайди.

Ҳои́ла пайдо бўлишидан олдин COVID-19 симптомсиз ўтган ҳолатда, ҳомиладорлик давомида иммун тизимида аёлларда тасдиқланган коронавирус инфекцияси билан касалланган аёллардагига ўхшаш патологик ўзгаришлар юз беради. Аниқланган цитокин ҳолатидаги дисбаланс, COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш учун иммунологик ёндашувни ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади. Биз ҳомиладорликнинг турли даврларида коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик (2-расм). Ишлаб чиқилган алгоритм акушерлик амалиётига жорий этиш учун таклиф этилади.



2-расм. Ҳомиладорликнинг турли муддатларида коронавирус инфекциясини бошдан кечирган аёлларни олиб бориш алгоритми.

ХУЛОСА

1. Ҳомиладорликдан олдинги қисқа постковид даври, ўтказилган инфекциянинг оғирлик даражасидан қатъий назар, ҳомиладорлик, имплантация, плацентация жараёнларига салбий таъсир кўрсатади. Бу ҳолат цитокинларнинг патологик дисбаланси билан боғлиқ бўлади. Нормада, цитокинлар она организмнинг ҳомилага нисбатан толерантлигини таъминлайди ва ҳомиладорликнинг физиологик кечишига олиб келади.

2. Ҳомиладорликдан олдинги даврида коронавирус инфекцияси билан касалланган аёллар организмида юзага келган иммунологик ўзгаришлар натижасида яллиғланиш жавобининг кучайишига, бачадон-йўлдош-ҳомила тизимида микроциркуляциянинг бузилишига, гиперкоагуляция ва гипоксияга олиб келади, бу эса ҳомиладорлик асоратларини келтириб чиқаради, яъни: ҳомиладорликнинг I- ва II-триместрларда ҳомиладорликни тўхташ ҳолатлари (51,3%) кўпайиши, III-триместрда эса амнион патологияси (41,8%), муддатидан олдин туғилишлар (16,5%), шунингдек, бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланишининг бузилиши (73,4%) ва ҳомиланинг ривожланишдан орқада қолиш синдроми (51,9%) ($p < 0,05$) кузатилган.

3. Прегавидар даврда COVID-19 билан даволанган ҳомиладор аёлларда қуйидаги цитокинларнинг фаоллашиши аниқланди: биринчи триместрда IL-1 β даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,43 мартаба ва учинчи триместрда 1,24 мартаба юқори бўлган. Барча беморларда IL-6 даражаси ҳомиладорлик даврида назорат гуруҳига нисбатан ошиб кетган. IL-8 даражаси асимптоматик COVID-19 билан оғриган беморларда прегавид даврида биринчи триместрда (1,35 марта) ва иккинчи триместрда (2,47 марта) юқори бўлган, учинчи триместрда эса ИЛ-8 даражаси прегавид даврда COVID-19 билан даволанган ҳомиладор аёлларда юқори бўлган (3,6 марта) ($p < 0.05$).

4. Текширилган беморларда яллиғланишга қарши цитокин IL-4 даражаси текширилган беморларда назорат кўрсаткичларидан паст эканлиги аниқланди, аммо ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан даволанган ҳомиладор аёлларда сезиларли пасайиш кузатилган.

5. Кўрилган барча ҳомиладор беморларда α ва γ интерферонлари даражасидаги номутаносиблик кузатилган, бироқ γ ҳомиладорликдан олдинги даврда COVID-19 билан даволанган ҳомиладор аёлларда

яққолроқ намоён бўлган, бу ҳомиланинг инфекциядан ҳимояланиш даражасини заифлашганлигини кўрсатади.

6. Ҳомиладорликдан олдинги даврда коронавирус инфекцияси билан касалланган аёлларда цитокин ҳолатида аниқланган патологик дисбаланс ҳомиладорликни кечишига номақбул таъсир қилишини тавсифлайди ва бу аёлларда перинатал даврда асоратлар ривожланишининг олдини олиш бўйича тузатиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РАХИМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.2.PhD/Tib4751.

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immuno.uz) и Информационно-образовательного портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководители:	Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор Джаббарова Юлдуз Касымовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Рахманқулова Зухра Жандаровна доктор медицинских наук, профессор Алиева Дилфуза Абдуллаевна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственных медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 при Институте иммунологии и геномики человека. (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@immuno.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за _____). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871)207-08-30), e-mail: immunology@immuno.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2026 года)

Т.У.Арипова
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор,
академик

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по
присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук
(DSc)

А.А. Исмаилова

Председатель научного семинара при
научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы влияние инфекции COVID-19 на дыхательную и нервную системы изучено достаточно подробно. Вместе с тем установлено, что поражаются также сосуды (эндотелий), миокард, почки, желудочно-кишечный тракт и другие органы. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...геном вируса SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка»¹. Среди них ключевое значение имеет S-белок (spike-белок), который связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), обеспечивая проникновение вируса в клетку и слияние с её мембраной. Кроме того, проникновение вируса зависит от активности трансмембранной сериновой протеазы II типа (TMPRSS2). РНК и вирусные частицы SARS-CoV-2 были обнаружены в ряде органов и тканей, включая яичники и семявыводящие пути, что свидетельствует о способности вируса оказывать прямое воздействие на репродуктивную систему.

Во всём мире проведённые исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает системное повреждение сосудистого эндотелия. Это состояние сопровождается повышением проницаемости капилляров, усилением синтеза протромбогенных факторов, активацией системы комплемента и тромбоцитов, а также формированием микротромбов в различных органах.

Патоморфологические исследования плаценты, полученной от женщин, перенёвших инфекцию COVID-19, выявили мальформации материнских и плодовых сосудов, васкулит, наличие тромбов в межворсинчатом и субхориальном пространствах, хорионит и участки фибриноидного некроза, что приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности.

Наряду с этим, при различных формах заболевания оценка функционального состояния иммунной системы, совершенствование диагностических методов и разработка дифференцированных терапевтических подходов остаются одними из актуальных задач, стоящих перед специалистами данной области.

В нашей стране среди масштабных мер, реализуемых по совершенствованию системы здравоохранения, особое внимание уделяется раннему выявлению репродуктивных нарушений, возникающих после перенесённой инфекции COVID-19, а также улучшению медицинской помощи, направленной на сохранение и

¹ Di Giacinto C. et al. The role of cytokines in pregnancy: Th1/Th2 balance and immunoregulation. Lancet. 2020; 395 (10223):497–506

восстановление репродуктивного здоровья женщин. В этой связи, в соответствии с семью приоритетными направлениями новой Стратегии развития Узбекистана на 2022–2026 годы, для вывода уровня медицинских услуг на качественно новый этап поставлены задачи, такие как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в системе первичной медико-санитарной помощи»². С учётом этого подчёркивается необходимость внедрения клинико-иммунологических методов диагностики и профилактики постковидных репродуктивных осложнений с учётом иммунного статуса, цитокинового баланса и нейрогормональной регуляции.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определённых в законодательно-правовых документах, таких как Указ Президента Республики Узбекистан № УП-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» от 25 июля 2020 г. и № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 г., Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан № 461 от 4 августа 2020 г. «О мерах по повышению эффективности оказания медицинской помощи больным, заразившимся коронавирусной инфекцией», а также других нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В норме в период беременности происходит многоуровневая перестройка материнской иммунной системы: смещение баланса от Th1 к Th2-ответу и расширение популяции регуляторных CD4+ Т-лимфоцитов (Treg), активация декуидальных NK-клеток с пониженной цитотоксичностью и усиленной секрецией ангиогенных факторов, повышение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-β), формирование толерогенных дендритных клеток и увеличение доли M2-макрофагов в децидуе, экспрессия неклассических HLA-G на трофобластах и активация IDO-опосредованного метаболизма триптофана для подавления материнского Th1-ответа (Schumacher et al., 2018;

² УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Tilburgs et al., 2019; Wallace et al., 2020). Эти скоординированные изменения создают иммунологическую привилегию плода при сохранении системной антивирусной и антибактериальной защиты матери.

Клинические исследования у беременных с COVID-19 показали выраженную системную активацию провоспалительных путей: подъём сывороточных IL-6, IL-8 и TNF- α , значительное снижение числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и усиление цитотоксической активности NK-клеток, причём степень этих нарушений коррелирует с тяжестью течения инфекции и риском преждевременных родов (Chen et al., 2022; Smith et al., 2021).

Патоморфологические и иммуногистохимические исследования плаценты у реконвалесцентов COVID-19 выявили васкулит ворсин с инфильтрацией CD68+ макрофагами, фибриноидный некроз хориальных ворсин, усиленную активацию комплемента и дисбаланс экспрессии HLA-G в трофобласте, что приводит к нарушению фетоплацентарного кровообращения, повышенному риску задержки внутриутробного развития плода и фетоплацентарной недостаточности (Shanes et al., 2020; Martinez-Portilla et al., 2021).

Тем не менее клинико-иммунологическое состояние женщин, перенёсших COVID-19 в предгравидарном периоде, остаётся мало изученным: практически отсутствуют лонгитюдные данные о динамике иммунных маркеров до и во время беременности и их связи с перинатальными исходами. Это подчёркивает необходимость проведения комплексного исследования для разработки надёжных прогностических критериев и превентивных стратегий.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ Института иммунологии и геномики человека в соответствии с планом по теме «Определение значимых клинических, иммунологических и биохимических критериев прогноза акушерских осложнений у женщин, перенёсших инфекцию COVID-19 в различные сроки беременности, а также у беременных, переболевших коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в прегравидарном периоде (2022-2026)».

Цель исследования: изучение клиническо-иммунологического состояния беременных женщин, перенёсших COVID-19 в прегравидарном периоде.

Задачи исследований:

оценить влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную систему беременных женщин, переболевших COVID -19 в различной степени тяжести в предгравидарном периоде;

определить диагностическую и прогностическую значимость цитокинового статуса у беременных женщин с различным сроком гестации, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде;

определить взаимосвязь клинико-иммунологических показателей у беременных женщин с различным сроком гестации, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде;

разработать алгоритм ведения женщин с различными сроками гестации, перенесших коронавирусную инфекцию до беременности, на основании полученных результатов.

Объектом исследования являлись 118 беременных женщин с различным сроком гестации, перенёсших COVID-19 вне беременности и обратившихся с акушерскими жалобами в Ферганский областной филиал РСНПМЦЗМР, а в контрольную группу было включено 72 женщины с физиологически протекающей беременностью разных сроков гестации.

Предметом исследования являлись образцы сыворотки венозной крови женщин, перенёсших COVID-19 вне беременности, и практически здоровых беременных женщин, предназначенные для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований. В диссертации использовались общие клинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что в коротком прегравидарном периоде до наступления беременности, независимо от степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции, у женщин нарушается иммунологическая толерантность материнского организма по отношению к плоду, что проявляется повышением частоты летальных исходов у новорождённых в послеродовом периоде;

впервые выявлено, что у женщин, перенёсших COVID-19 в доклинической (бессимптомной) форме до беременности, на различных этапах гестации отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4);

впервые установлено, что снижение уровня IFN- α и повышение уровня IFN- γ могут рассматриваться в качестве прогностических критериев при оценке состояния плода;

впервые обосновано, что последствия перенесённой COVID-19-инфекции оказывают влияние на репродуктивную систему женщин, вызывая динамические изменения цитокинового профиля в течение гестационного периода.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обосновано включение количественного определения про- и

противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α и IFN γ) в протоколы пренатального скрининга беременных женщин, перенёсших COVID-19 до беременности;

установлено, что клинико-иммунологические изменения, вызванные перенесённой коронавирусной инфекцией, проявляются на всех сроках гестации независимо от тяжести первичного заболевания, что требует унификации наблюдения и ведения таких пациенток;

подтверждена необходимость адаптации объёма и частоты иммунологического мониторинга в зависимости от срока беременности для своевременной коррекции терапевтических и профилактических мероприятий;

доказано, что сочетание высокого уровня IFN γ и низкого уровня IFN α в любой триместр выступает достоверным предиктором акушерских осложнений, что обосновывает использование этих маркёров для ранней стратификации риска и разработки превентивных стратегий.

Достоверность результатов исследования обоснована применёнными подходами и методами, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведённых исследований, достаточным количеством пациентов, а также обработкой данных с использованием клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов, кроме того, выводы и полученные результаты подтверждены авторитетными структурами и сопоставлены с международными и локальными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследования заключается в том, что в коротком прегравидарном периоде, независимо от степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции, у женщин нарушается иммунологическая толерантность материнского организма по отношению к плоду, что проявляется увеличением частоты летальных исходов новорождённых в послеродовом периоде, выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и снижение уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) на различных стадиях гестации, снижение концентрации IFN α и повышение IFN γ , что предложено рассматривать в качестве прогностического критерия при оценке состояния плода, а также доказано, что последствия перенесённой COVID-19-инфекции оказывают влияние на репродуктивную систему женщин, вызывая динамические изменения цитокинового статуса в течение гестационного периода.

Практическая значимость исследования заключается в том, что обоснована необходимость включения в протоколы пренатального

скрининга определения уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- α и IFN- γ), установлена целесообразность внедрения единого стандартизированного подхода к контролю и ведению заболевания независимо от исходной степени его тяжести, доказана необходимость адаптации объёма и частоты иммунологического мониторинга в зависимости от срока беременности, а также показано, что сочетание повышенного уровня IFN- γ и сниженного уровня IFN- α может использоваться для ранней стратификации риска и разработки профилактических стратегий.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинического и иммунологического состояния беременных женщин, перенёсших COVID-19 в прегравидарном периоде:

первая научная новизна: установлено, что в коротком прегравидарном периоде до наступления беременности, независимо от степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции, у женщин нарушается иммунологическая толерантность материнского организма по отношению к плоду, что проявляется повышением частоты летальных исходов у новорождённых в послеродовом периоде, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность:* повышении качества антенатального ухода за беременными, перенесших коронавирусную инфекцию до зачатия, направленного на обеспечение физиологического течения гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволило добиться экономической эффективности за счет определения цитокинового профиля, связанного с COVID-19, прогнозирования и профилактики осложнений для матери и плода и оптимизации лечебной тактики и сэкономить на стоимости лечения на 118 пациентках 73632000 сум;

закключение: обосновано, что в коротком прегравидарном периоде, независимо от степени тяжести перенесённой коронавирусной инфекции, у женщин нарушается иммунологическая толерантность материнского организма по отношению к плоду, что проявляется увеличением частоты летальных исходов новорождённых в послеродовом периоде;

вторая научная новизна: выявлено, что у женщин, перенёсших COVID-19 в доклинической (бессимптомной) форме до беременности, на различных этапах гестации отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4), включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №113 от 25 сентября 2024 года (закключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность:* выявленные характерные особенности динамики цитокинового статуса позволили констатировать превалирование воспалительного иммунологического генеза патологического ответа матери на плод, проявляющегося клинически в виде ухудшения его жизненно необходимого обеспечения, развития, вплоть до досрочного отторжения; *экономическая эффективность:* практическое применение полученных результатов позволило констатировать иммунологического генез осложнений беременности, проведение комплексной фармакотерапии даёт возможность сэкономить бюджетные средства 56086580 сум на 118 пациенток за счет снижения количества койко-дней; *закключение:* обосновано, что у женщин, перенёсших COVID-19 в бессимптомной форме до наступления беременности, на различных стадиях гестации наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и снижение уровня противовоспалительного цитокина (IL-4);

третья научная новизна: установлено, что снижение уровня IFN- α и повышение уровня IFN- γ могут рассматриваться в качестве прогностических критериев при оценке состояния плода, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические

критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андиганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность*: разработанные и внедренные в клиническую практику методы доклинической иммунодиагностики позволили сократить число госпитализации больных по поводу угрозы прерывания и процент невынашивания беременности; *экономическая эффективность*: использование доклинической иммунодиагностики применение предлагаемой комплексной терапии позволило сократить длительность угрозы прерывания беременности, частоту осложнений и снизить стоимость лечения 624 000 сумов на одну больную, экономия 73632000 сумов на 118 пациенток; *заключение*: обосновано, что снижение уровня IFN-α и повышение уровня IFN-γ могут рассматриваться в качестве прогностического критерия при оценке состояния плода;

четвёртая научная новизна: обосновано, что последствия перенесённой COVID-19-инфекции оказывают влияние на репродуктивную систему женщин, вызывая динамические изменения цитокинового профиля в течение гестационного периода, включены в содержание методической рекомендации «Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/1281 от 16 ноября 2022 года. Данное положение внедрено в практическую деятельность Андиганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №38 от 26 сентября 2024 года и Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка приказом №113 от 25 сентября 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/21 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность*: повышении качества антенатального ухода за беременными, перенесших коронавирусную инфекцию до зачатия, направленного на обеспечение физиологического течения

гестационного периода, предупреждение потери плода, нормального его внутриутробного развития и снижение перинатальной смертности; *экономическая эффективность*: целенаправленное воздействие на патогенез развития патологии беременности комплексной фармакотерапией обуславливает сокращение сроков лечения и позволяет сэкономить бюджетные средства в количестве 475310 сумов на 1 больную; *заключение*: обосновано, что последствия перенесённой инфекции COVID-19 оказывают влияние на репродуктивную систему женщин, вызывая динамические изменения цитокинового статуса в течение гестационного периода.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 17 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** изложены актуальность и востребованность научного исследования, отражены цель и задачи, объект и предмет исследования, взаимосвязь с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику, сведения по опубликованным работам, структуре и объему диссертации.

В первой главе **«Современное состояние проблемы COVID-19 среди женщин репродуктивного возраста»** диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные роли коронавирусной инфекции в патологии репродуктивной функции у женщин, эпидемиологии, патогенезу COVID-19, кроме того изложены современные данные о диагностических критериях, нарушении иммунного гомеостаза при COVID-19 вне и во время беременности, а также определены нерешенные или требующие некоторого уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе «Общая характеристика обследованных женщин и применённые методы исследования» диссертации приведены сведения по клиническому материалу, дизайну исследования с описанием этапов исследования, а также представлены клинические, лабораторные и статистические методы исследования у 118 беременных женщин, обратившихся с различными акушерскими жалобами в Ферганский областной перинатальный центр. Было выявлено, что все 118 женщин до беременности переболели коронавирусной инфекцией. Причем, 79 из них даже не подозревали, что у них был SARS-CoV-2, так как, по видимому, болезнь протекала бессимптомно, т.е., у них была легкая степень коронавирусной инфекции. О том, что они переболели COVID-19, свидетельствовали антитела класса IgG к SARS-CoV-2. Эти анализы были выполнены при их поступлении в стационар. 39 беременных переболели коронавирусной инфекцией в предгравидарном периоде, причем с различной степенью тяжести течения COVID-19 и получали соответствующее лечение. Необходимо отметить, что из 39 женщин у 27 (69,2%) течение коронавирусной инфекции было средней степени тяжести и эти женщины лечение проводили в домашних условиях. У 12 (30,8%) женщин наблюдалось тяжелое течение и лечение проводилось в стационарных условиях. Контрольную группу составили 72 женщины с физиологически протекающей беременностью.

Была разработана унифицированная карта-опросник, по которой проводили обследование всех пациенток по единой схеме, включающей изучение анамнеза жизни и заболевания, общепринятые лабораторные и специальные методы исследования. Последние включали лабораторные, биохимические, иммунологические, бактериологические, УЗИ и статистические методы. Диагноз заболевания устанавливался путем дополнительного обследования. Были использованы стандартные клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Исследование иммунологических показателей было проведено в лаборатории Репродукции иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определяли уровень сывороточных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ) осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-систем ООО «Вектор Бест» (РФ) по прилагаемой инструкции.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excell». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе «Клиническая характеристика беременных

женщин» диссертации представлен анализ анамнестических данных, результаты клинико-лабораторных исследований беременных женщин, переболевших коронавирусной инфекцией до беременности, Анализ наступления беременности у 39 женщин, переболевших COVID-19 и пролечившихся (рис. 1), показал, что наступление беременности зависело от степени тяжести течения COVID-19.

Так, при средней степени тяжести коронавирусной инфекции беременность наступила через 6 месяцев у 22,2% (6) женщин, через 8 месяцев – у 44,4% (12) и через 10 месяцев у 33,3% (9) женщин. Среди женщин, переболевших тяжелой формой коронавирусной инфекцией, беременность наступила через 6 месяцев у 16,7% (2), через 8 месяцев - у 25,0% (3) и через 10 месяцев – у 58,3% (7) женщин.

Анализ наступления беременности после COVID-19, показал, что при бессимптомной форме большинство женщин забеременели через 6 месяцев, при средней тяжести – через 8 месяцев и при тяжелой форме – через 10 месяцев (рис.1). Необходимо отметить, что все 118 женщин никакими предохраняющими средствами не пользовались. Эти данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию.

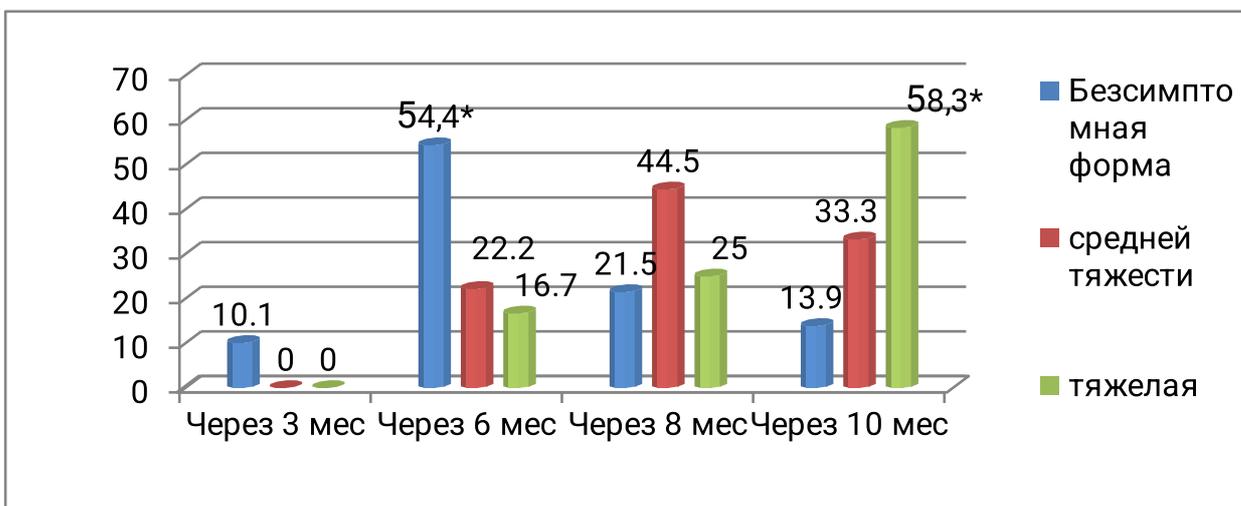


Рис.1. Наступление беременности у женщин, переболевших коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести

Нами также был проанализирован возрастной анамнез женщин, переболевших коронавирусной инфекцией. Как известно, возраст имеет немаловажное значение. По возрастной структуре беременные

этой группы были в возрастном диапазоне 28 - 40 лет, при этом основную массу, составляли женщины в возрасте от 31 и старше, что было достоверно в среднем в 2 раза больше по сравнению с неболевшими (53,4%/26%, $p < 0,05$). При анализе паритета выявлено, что количество первобеременных в 2,6 и в 1,8 раза превалировало по отношению к повторнобеременным, как в основной, так и в контрольной группе – в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Распространенным осложнением беременности являлась анемия.

Частота ЖДА в контрольной группе составила 27,8 %, а в основной группе от 55,7 до 60,0 %. Анемия, у беременных встречалась в 2 раза чаще и воспалительные заболевания мочевыводящих путей в 3 раза чаще, чем в популяции (12,7%/4,2%). Обращает на себя внимание встречаемость метаболического синдрома, практически у каждой третьей пациентки, перенесшей COVID-19, в сравнении с контрольной группой, где отмечена данная патология у каждой шестой пациентки. То есть наличие метаболического синдрома в молодом возрасте также, как и в преклонном, способствует активации данного вируса в организме.

По данным гематологического исследования выявлена достоверная разница в показателях уровня гемоглобина ($p < 0,05$), числа эритроцитов ($p < 0,05$) и лейкоцитов ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии анемии средней степени тяжести у пациенток основной группы, а по данным лейкоцитоза и уровню СОЭ - о наличии воспалительной реакции ($p < 0,05$). При сравнительной оценке параметров гемостаза выявлена четкая направленность к усилению гемостатического потенциала крови основной группы пациенток. Установлено достоверное снижение протромбинового индекса в 1,6 раза, антитромбина в 1,6 раза и АЧТВ в 1,3 раза, а также повышение фибриногена в 1,6 раза, что свидетельствует о склонности к тромбозам беременных основной группы. Об этом же свидетельствует у женщин, перенесших COVID-19 высокий уровень Д-димера, превышавший показатель контрольной группы в 3,3 и в 4,3 раза ($p < 0,05$).

В проведенном нами исследовании у женщин основной группы уровень ферритина превышал порог в 200 нмоль/л, что было выше показателя контроля в 7,7-7,8 раза (235/29,9 нмоль/л и 230/29,9 нмоль/л, $p < 0,05$) (рис.2Б). Вышеприведенные данные свидетельствуют о наличии активного воспалительного процесса в организме беременных женщин, перенесших COVID-19 до зачатия.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных показал, что в организме женщин, переболевших COVID-19 незадолго до наступления беременности, увеличивается частота развития анемии (56,8%), выявлено наличие активного воспалительного процесса, в

пользу которого свидетельствуют повышенное содержание в крови ферритина свыше 230 нг/мл и Д-димера – более 1200 нг/мл, СОЭ- до 27 мм/ч.

Перенесенная в предгравидарном периоде коронавирусная инфекция в результате усиления воспалительного ответа, гиперкоагуляции и гипоксии отрицательно влияет на течение беременности (табл.1): возрастает частота прерывания беременности (51,3%), патологии амниона (41,8%), преждевременных родов (16,5%), а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (73,4%) и синдрома отставания развития плода (51,9%) $p < 0,05$). Течение беременности в I и II триместрах у женщин с COVID-19 значимо в 6,9 раз чаще было осложнено угрозой потери беременности: у 63,3% (50) пациенток первой группы, и у 66,7% (26) пациенток 2-ой группы по сравнению с контрольными значениями - 14,6% (7). Потеря беременности отмечена практически у каждой второй пациентки как с бессимптомным течением COVID-19 в анамнезе, так и у тех, кто перенес данную патологию и получил лечение, это в 8,3 раза превышало показатель контрольной группы (6,2%). В III триместре беременности у пациенток основной группы выявлена высокая частота патологии околоплодных вод (многоводие и маловодие) 29% и 12,7%, превышающие данные контроля более, чем в 4 раза, и свидетельствующие о наличии инфекции.

Таблица 1.

**Осложнения и исход беременности у женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарный период,
по триместрам гестации**

Исход беременности	Основная группа n=118						Контрольная группа, n=72	
	1 группа		2 группа		Всего			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I - II триместр	50	63,3±5,4	26	66,7±7,5	76	64,4±4,4	48	66,7±5,5
Угроза выкидыша	50	100,0*	26	100,0*	76	100,0*	7	14,6±5,1
Самопроизвольный аборт	27	54,0±7,0*	12	46,2±9,7*	39	51,3±5,7*	3	6,2±3,4
Беременность сохранена	23	46,0±7,0*	14	53,8±9,7*	37	48,7±5,7*	45	93,8±3,4
III триместр поступили	29	36,7±5,4	13	33,3±7,5	42	35,6±4,4	24	33,3±5,5
Всего	52	65,8±5,3*	27	69,2±7,3*	79	66,9±4,3*	69	95,8±2,3
Маловодие	7	13,5±4,8*	3	11,1±6,0	10	12,7±3,8*	2	2,9±2,0
Многоводие	16	30,8±6,4*	7	25,9±8,4*	23	29,1±5,1*	5	7,3±3,0
Преэклампсия	5	9,6±4,1	2	7,4±4,9	7	8,9±3,2	0	0
НМППК	38	73,1±6,2*	20	74,1±8,4*	58	73,4±5,0*	12	17,4±4,5
СОРП	26	50,0±6,9*	15	55,5±9,5*	41	51,9±5,6*	3	4,2±2,3
Преждевременные роды	8	15,4±5,0*	5	18,5±7,5*	13	16,5±4,2*	2	2,8±2,0
Срочные роды	44	84,6±5,0*	22	81,5±7,5*	66	83,5±4,2*	67	97,1±2,0

Примечание: * - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению к аналогичному показателю контрольной группы

Обращает на себя внимание высокая частота плацентарной недостаточности, проявившейся нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока (НМППК) у беременных основной группы в 73% случаев и развитием синдромом отставания развития плода (СОРП) у 52% беременных, что достоверно выше значений контрольной группы – 17,4% и 4,2, соответственно ($p < 0,01$). В результате перенесенной коронавирусной инфекции увеличилось число преждевременных родов в 5.9 раза по сравнению с контролем (16,5%/2,8%), а частота срочных родов составила $83,5 \pm 4,2\%$ и была на 13,6% ниже контроля. Следует отметить, что частота осложнений беременности 1-ой и 2-ой групп была идентичной, и разница не достигала статистически значимых различий, что указывает на одинаковый патогенез их развития.

Так, при средней степени тяжести коронавирусной инфекции беременность наступила через 6 месяцев у 22,2% (6) женщин, через 8 месяцев – у 44,4% (12) и через 10 месяцев у 33,3% (9) женщин. Среди женщин, переболевших тяжелой формой коронавирусной инфекцией, беременность наступила через 6 месяцев у 16,7% (2), через 8 месяцев – у 25,0% (3) и через 10 месяцев – у 58,3% (7) женщин.

Анализ наступления беременности после COVID-19, показал, что при бессимптомной форме большинство женщин забеременели через 6 месяцев, при средней тяжести – через 8 месяцев и при тяжелой форме – через 10 месяцев (рис.1). Необходимо отметить, что все 118 женщин никакими предохраняющими средствами не пользовались. Эти данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию.

Высокая частота осложнений беременности у данного контингента женщин указывает на необходимость рекомендовать удлинение интервала путем контрацепции между сроком заболевания COVID-19 и зачатием до 1-1,5 лет для проведения реабилитационных лечебно-профилактических мероприятий по восстановлению гомеостаза организма.

В четвертой главе «Цитокиновый статус женщин, перенесших COVID-19 до беременности, в зависимости от срока гестации» диссертации представлены результаты обследования 79 женщин по триместрам беременности, перенесших COVID-19 до беременности бессимптомно, что подтверждено обнаружением в крови IgG SARS-CoV-2 (1 основная группа).

2-й группу составили 39 беременных, перенесших COVID-19 и получивших патогенетическую терапию в предгравидарном периоде, которые находились на момент обследования в I триместре – 30,8% обследованных, во II триместре – 35,9% и в III триместре – 33,3% женщин. Контрольную группу составили 72 беременные: в I триместре

- 25 женщин, во II триместре -23 и в III триместре - 24 женщины. В отношении распределения по триместрам как в двух основных, так и в контрольной группе соотношение беременных было практически одинаковым, ($p>0,05$).

Нами проведен анализ исследуемых цитокинов в обеих основных группах, результаты которых представлены в табл.2.

Таблица 2

Уровень исследуемых цитокинов у обследованных пациенток по триместрам беременности ($M\pm m$)

Показатель	I триместр		
	Физ.бер-ть, n=25	1 группа, n=24	2 группа, n=12
IL-1 β , пг/мл	162,3 \pm 8,5	198,4 \pm 11,6 ^{*^}	232,4 \pm 8,7 [*]
IL-4, пг/мл	226,7 \pm 9,3	194,3 \pm 12,4 ^{*^}	145,4 \pm 7,4 [*]
IL-6, пг/мл	45,6 \pm 2,8	74,9 \pm 4,3 [*]	58,2 \pm 4,5 [*]
IL-8, пг/мл	114,5 \pm 4,7	154,6 \pm 11,2 [*]	139,6 \pm 9,3
IFN α , пг/мл	26,8 \pm 1,5	24,3 \pm 1,4	22,8 \pm 1,3 [*]
IFN γ , пг/мл	28,1 \pm 1,6	32,7 \pm 2,4 [*]	36,8 \pm 3,1 [*]
	II триместр		
	Физ.бер-ть, n=23	1 группа, n=26	2 группа, n=14
IL-1 β , пг/мл	178,2 \pm 11,3	237,8 \pm 13,1 [*]	238,4 \pm 13,2 [*]
IL-4, пг/мл	184,5 \pm 10,2	156,8 \pm 9,2 [*]	158,3 \pm 8,5 [*]
IL-6, пг/мл	76,2 \pm 3,2	92,4 \pm 4,6 [*]	91,6 \pm 4,3 [*]
IL-8, пг/мл	29,3 \pm 1,2	72,5 \pm 3,2 [*]	68,4 \pm 4,6 [*]
IFN α , пг/мл	29,4 \pm 2,4	24,6 \pm 1,2 [*]	21,3 \pm 1,1 [*]
IFN γ , пг/мл	26,8 \pm 2,2	39,5 \pm 2,3 [*]	43,2 \pm 2,4 [*]
	III триместр		
	Физ.бер-ть, n=24	1 группа, n=29	2 группа, n=13
IL-1 β , пг/мл	182,3 \pm 12,2	214,6 \pm 12,3 ^{*^}	227,5 \pm 11,2 [*]
IL-4, пг/мл	134,7 \pm 14,4	121,6 \pm 8,1 ^{*^}	119,2 \pm 6,5 [*]
IL-6, пг/мл	51,9 \pm 2,4	78,5 \pm 5,3 [*]	77,1 \pm 4,4 [*]
IL-8, пг/мл	20,7 \pm 1,3	68,4 \pm 3,1 [*]	74,5 \pm 4,6 [*]
IFN α , пг/мл	25,3 \pm 1,1	20,5 \pm 1,1 [*]	19,5 \pm 2,7 [*]
IFN γ , пг/мл	32,5 \pm 2,2	45,6 \pm 2,7 [*]	49,6 \pm 3,2 [*]

Примечание * - $p<0,05$, разница значений достоверна с данными контрольной группой, ^ - $p<0,05$, разница значений достоверна с данными 2-й группой

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, в динамике физиологической беременности происходит повышение уровня IL-1 β с 162,3 \pm 8,5 пг/мл до 182,3 \pm 12,2 пг/мл, а в основных группах также идет повышение продукции IL-1 β более 200 пг/мл, но в

достоверно более высоких значениях.

Аналогичные изменения отмечаются и в содержании IL-6 и IFN γ : повышение их уровней в крови во всех триместрах превосходит аналогичные показатели нормы ($p < 0,05$). А что касается IL-4, то в основной группе уровень его был снижен по отношению к значению контрольной группы и в динамике беременности наблюдалось постепенное снижение. Задействованность IL-4, при ковидной инфекции, даже в недалеком анамнезе, нарушает плацентарную функцию управления иммунной системы матери, что может отразиться на росте и развитии плода.

Содержание же IL-8 в крови беременных основных групп был выше аналогичных показателей контрольной группы, но с прогрессированием беременности уровень его снижается, но остается достоверно выше нормы постепенное снижение. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что уровень IFN α и IFN γ являются диагностическим критерием оценки состояния гестационного периода у женщин с физиологическим и патологическим течением беременности.

Так, диагностическим критерием оценки синтеза интерферона- α у беременных женщин в I триместре, переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде и получавших патогенетическую терапию, явился диапазон уровня IFN α – 18 - 24 пг/мл, против 24 – 28 пг/мл у женщин физ/беременностью. Диагностическим критерием оценки синтеза интерферона- γ в I триместре у обследованного контингента пациенток явился уровень – 33 – 40 пг/мл, против 24-32 пг/мл в контрольной группе.

Во II триместре критерием оценки синтеза IFN α явился диапазон уровня – 19-25 пг/мл, против 25–35 пг/мл у женщин физ/беременностью, а синтеза IFN γ – 38–48 пг/мл против 25–35 пг/мл в контроле. В III триместре у пациенток критерием оценки синтеза IFN α явился диапазон – 15-25 пг/мл, против 20–28 пг/мл у женщин физ/беременностью, а синтеза IFN γ – 45–55 пг/мл против 25–35 пг/мл в контроле.

Диагностическим критерием оценки синтеза IFN α у беременных женщин в I триместре, переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде бессимптомно явился уровень – 18-28 пг/мл, против 25–30 пг/мл у женщин физиологической беременностью. Диагностическим критерием оценки синтеза IFN γ явился уровень – 27–37 пг/мл, против 24-32 пг/мл в контрольной группе.

У беременных женщин во II триместре, бессимптомно переболевших COVID-19 в предгравидарном периоде критерием оценки синтеза явился уровень IFN α – 20-30 пг/мл, против 25–35 пг/мл у женщин физиологически протекающей беременностью, а синтеза IFN γ – 35 – 45 пг/мл против 22 – 32 пг/мл в контроле.

В III триместре беременности у женщин, бессимптомно переболевших COVID-19 в предгравидарный период критерием оценки синтеза IFN α явилось –15-25 пг/мл, против 20–30 пг/мл у женщин с физиологической беременностью, а синтеза IFN γ – 40–55 пг/мл против 25–35 пг/мл в контроле.

Таким образом, нами выявлено повышение уровня IFN γ и низкие цифры IFN α , которое служит отражением слабой защиты плода от внутриутробного инфицирования, возможно, со смертельным исходом до или после родов. Следовательно, повышение уровня IFN γ и низкие цифры IFN α , могут служить отражением слабой защиты плода от внутриутробного инфицирования.

Данный анализ проведен с целью показать незначительную разницу в колебаниях уровней отдельных цитокинов в течении беременности в зависимости от наличия или отсутствия проведенной патогенетической терапии в предгравидарном периоде. То есть, даже бессимптомное течение COVID -19, но в отсутствии патогенетической терапии вызывает схожие процессы в иммунной системе, что требует коррекции для предотвращения патологии во время последующей беременности.

Таким образом, высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов при осложненной беременности свидетельствует об активации гуморального фактора иммунной системы, так как высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (IL-1 β , IL-6, TNF α), характеризует, прежде всего, функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов.

У беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде, установлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ) на протяжении всего гестационного периода, свидетельствующие об активации воспалительной агрессии, которая, в свою очередь, обуславливает патологическое течение беременности, отрицательно влияет на развитие плода.



Рис.2. Алгоритм ведения женщин с различным сроком гестации

Выявлено, что у женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде, в разные сроки гестации происходит снижение секреции противовоспалительных цитокинов IFN α и IL-4, подавляющих агрессивный ответ матери на аллотрансплантат (плод) и обеспечивающих толерантность между организмом матери и плода.

Бессимптомное течение COVID-19 до зачатия вызывает схожие патологические сдвиги в иммунной системе во время беременности, аналогичные происходящим у женщин, перенесших подтвержденную коронавирусную инфекцию.

Обнаруженный дисбаланс в цитокиновом статусе свидетельствует о необходимости разработки иммунологического подхода к профилактике осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19.

На основании полученных результатов нами был оптимизирован алгоритм дифференцированного ведения пациенток, с различным сроком гестации, которые до беременности переболели коронавирусной инфекцией (рис.2). Данный алгоритм предлагается для внедрения в акушерскую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Короткий постковидный период до зачатия независимо от степени тяжести перенесенной инфекции отрицательно сказывается на процессы имплантации, плацентации и течении беременности, обусловленного патологическим дисбалансом цитокинов, в норме обеспечивающих толерантность организма матери к плоду и физиологическое течение гестации.

2. Перенесенная в предгравидарном периоде коронавирусная инфекция в результате усиления воспалительного ответа, гиперкоагуляции и гипоксии отрицательно влияет на течение беременности: повышена частота прерывания беременности (51,3 %), патологии амниона (41,8%), преждевременных родов (16,5 %), а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (73,4 %) и синдрома отставания развития плода (51,9 %) ($p < 0,05$).

3. У беременных женщин, леченных COVID-19 в прегравидарный период, установлена активизация провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-1 β в I триместре, был достоверно выше контрольных значений в 1,43 раза и в III триместре в 1,24 раза. Уровень ИЛ-6 у всех пациенток превышал контрольные значения в течение всей беременности. Уровень ИЛ-8 был более повышенным у пациенток с бессимптомным течением COVID-19 в прегравидарный период в I триместре (в 1,35 раза) и во II триместре (в 2,47 раза), а в III триместре уровень ИЛ-8 был выше у беременных женщин, леченных COVID-19 в прегравидарный период, (в 3,6 раза) ($p < 0,05$).

4. Выявлено, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был ниже контрольных значений у обследованных пациенток, но более значительное снижение наблюдалось у беременных женщин, леченных COVID-19 в прегравидарный период.

5. Наблюдался дисбаланс уровня интерферонов α и γ у всех обследованных беременных пациенток, который был более выражен у беременных женщин, леченных COVID-19 в прегравидарный период, что служит отражением слабой защиты плода от инфицирования.

6. Выявленный патологический дисбаланс в цитокиновом статусе свидетельствует об отрицательном влиянии его на течение гестационного процесса и необходимости разработки корректирующих мероприятий для профилактики развития осложнений перинатального периода у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC COUNCIL FOR
THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

YULDASHEVA GULCHEKHRA RAKHIMOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS OF PREGNANT WOMEN WHO
HAD COVID-19 IN THE PRE-GRAVITY PERIOD**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2026

The topic of the PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.B2024.2.PhD/Tib4751

Doctor of Philosophy (PhD) dissertation has been done at Institute of Immunology and human genomics.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) was posted on the website of Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information–Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Scientific supervisors: **Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Djabbarova Yulduz Kasymovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Raxmankulova Zuhra Jandarovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Aliyeva Dilfuza Abdullaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will be held on “___” _____ 2026 year at ___ o'clock at the one-time Scientific Council under the meeting of the Scientific Council DSc.05/2025.27.12.Tib.26.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No___). Address: 74, Y.Gulyamov str., 100060, Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz.

Abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2026 y.
(Mailing report number ___ on «___» _____ 2026 y).

T.U. Aripova
Chairman of the
Scientific Council for the
Awarding of Academic
degrees,
Doctor of medical
Sciences, Professor,
Academician

X.M.Khatamov
Scientific Secretary of
the Scientific Council
for the Awarding of

Academic degrees,
Doctor of Medical
Sciences (DSc)

A.A. Ismailova
Chairman of the
scientific seminar at the
Scientific Council for the
Awarding of Academic
degrees,
Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the research to investigate the clinical and immunological status of pregnant women who had COVID-19 infection in the pregravid period.

The objects of the study involved 118 pregnant women at various gestational ages who had previously contracted COVID-19 before conception and sought obstetric care at the Fergana regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Maternal and Child Health, while the control group included 72 women with physiologically normal pregnancies at different stages of gestation.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, it has been established that during the short pregravid period prior to pregnancy, regardless of the severity of the previous coronavirus infection, women experience a disruption of the maternal immune tolerance toward the fetus, which manifests as an increased frequency of neonatal mortality in the postpartum period;

for the first time, it has been revealed that in women who had asymptomatic (subclinical) COVID-19 infection before pregnancy, different stages of gestation are characterized by elevated levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8) and a decrease in the concentration of the anti-inflammatory cytokine (IL-4);

for the first time, it has been demonstrated that a decrease in IFN- α levels and an increase in IFN- γ levels can be considered prognostic criteria in assessing fetal condition;

for the first time, it has been substantiated that the consequences of COVID-19 infection affect the female reproductive system, leading to dynamic changes in the cytokine profile throughout the gestational period.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained from the study of the clinical and immunological status of pregnant women who had COVID-19 infection in the pregravid period:

first scientific novelty: it has been established that during the short pregravid period prior to pregnancy, regardless of the severity of the previous coronavirus infection, women experience a disruption of the maternal immune tolerance toward the fetus, which manifests as an increased frequency of neonatal mortality in the postpartum period, these

findings have been incorporated into the methodological guideline “Diagnostic Criteria for Assessing Interferon Synthesis in Pregnant Women Who Had COVID-19 in the Preconception Period”, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n-r/1281 dated November 16, 2022). This guideline has been implemented in the practical activities of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 38 dated September 26, 2024 and the Fergana branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 113 dated September 25, 2024 (the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/21 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: enhancement of antenatal care quality for pregnant women who had COVID-19 before conception, aiming to ensure physiological gestational progression, prevent fetal loss, support normal intrauterine development, and reduce perinatal mortality; *economic effectiveness*: implementation of scientific results into clinical practice has led to economic benefits by determining the COVID-19-associated cytokine profile, predicting and preventing complications for both mother and fetus, and optimizing treatment strategies, resulting in a cost saving of 73,632,000 UZS across 118 patients; *conclusion*: it has been substantiated that during the short pregravid period, regardless of the severity of the previous coronavirus infection, women experience a disruption of maternal immune tolerance toward the fetus, which manifests as an increased incidence of neonatal mortality in the postpartum period;

second scientific novelty: it has been revealed that in women who had asymptomatic (subclinical) COVID-19 infection before pregnancy, different stages of gestation are characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8) and decreased concentrations of the anti-inflammatory cytokine (IL-4), these findings have been incorporated into the methodological guideline “Diagnostic Criteria for Assessing Interferon Synthesis in Pregnant Women Who Had COVID-19 in the Preconception Period”, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n-r/1281 dated November 16, 2022). This guideline has been implemented in the practical activities of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 38 dated September 26, 2024 and the Fergana branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 113 dated September 25, 2024 (the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/21 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: identified characteristics of cytokine status dynamics indicate a predominance of inflammatory immunological responses from the mother to the fetus, clinically manifesting as impaired vital support and development of the fetus, up to premature rejection; *economic*

effectiveness: practical application of these results confirms the immunological genesis of pregnancy complications, comprehensive pharmacotherapy enables budget savings of 56,086,580 UZS across 118 patients by reducing hospital stay durations; *conclusion:* it has been substantiated that in women who had asymptomatic COVID-19 infection before pregnancy, various stages of gestation are characterized by elevated levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8) and a decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine (IL-4);

third scientific novelty: it has been demonstrated that a decrease in IFN- α levels and an increase in IFN- γ levels can be considered prognostic criteria in assessing fetal condition, these findings have been incorporated into the methodological guideline "Diagnostic Criteria for Assessing Interferon Synthesis in Pregnant Women Who Had COVID-19 in the Preconception Period", approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n-r/1281 dated November 16, 2022). This guideline has been implemented in the practical activities of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 38 dated September 26, 2024 and the Fergana branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 113 dated September 25, 2024 (the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/21 dated December 10, 2024); *social effectiveness:* Social Effectiveness: The development and implementation of preclinical immunodiagnostic methods into clinical practice have led to a reduction in the number of hospitalizations due to threatened miscarriage and a decrease in the rate of pregnancy loss; *economic effectiveness:* The use of preclinical immunodiagnostics alongside the proposed comprehensive therapy has helped reduce the duration of pregnancy-threatening conditions, the frequency of complications, and the cost of treatment by 624,000 UZS per patient, resulting in a total saving of 73,632,000 UZS for 118 patients; *conclusion:* it has been substantiated that a decrease in IFN- α levels and an increase in IFN- γ levels can be considered as prognostic criteria in the assessment of fetal condition;

fourth scientific novelty: it has been substantiated that the consequences of COVID-19 infection affect the female reproductive system, leading to dynamic changes in the cytokine profile throughout the gestational period, these findings have been incorporated into the methodological guideline "Diagnostic Criteria for Assessing Interferon Synthesis in Pregnant Women Who Had COVID-19 in the Preconception Period", approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n-r/1281 dated November 16, 2022). This guideline has been implemented in the practical activities of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 38 dated September 26, 2024 and the Fergana

branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology Order No. 113 dated September 25, 2024 (the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/21 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: the improvement of antenatal care quality for pregnant women who had contracted coronavirus infection before conception has been directed at ensuring a physiologically normal course of the gestational period, preventing fetal loss, supporting normal intrauterine development, and reducing perinatal mortality; *economic effectiveness*: targeted influence on the pathogenesis of pregnancy complications through comprehensive pharmacotherapy contributes to shortened treatment duration and enables budget savings of 475,310 UZS per patient; *conclusion*: it has been substantiated that the consequences of COVID-19 infection affect the female reproductive system, causing dynamic changes in the cytokine status throughout the gestational period.

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Джаббарова Ю.К. Исмоилова Ш.Т., Юлдашева Г.Р., Клинические исходы родов у женщин с подтвержденным COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2021. №2. С.91-93. (14.00.00. №13)

2. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т., Юлдашева Г.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с подтвержденным COVID-19 // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2021 №2. С.112-117. (14.00.00. №3).

3. Musakhodzhayeva D.A., Jabbarova Yu.K., Eshimbetova G.Z.,⁴ Yuldasheva Gulchekhira et al. Comparative analysis of the level of immune response mediators in pregnant women with a physiological course and women in labor (китайск) 概括一项研究旨在研究 28 娠晚期生理性妊娠女性和 23 名女性的抗炎 (IL-4) 和促炎 (IL-1 β IL-6 IFN γ 、 TNF α) 细胞因子水平随着初产。发现在产前, IL-1 β 和IL-8 水平急剧升高, IL-4 水平急剧下降。IL-6 和 TNF α 水平也略有升高。因此, 研究生理性妊娠期分娩妇女的促炎和抗炎细胞因子水平具有重要意义, 因为病理学观察到的正是这种在分娩开始期间改变细胞因子水平的机制。以早产的威胁进行妊娠//Chin J Ind Hyg Occup Dis, China, 2021, Vol.39, No.6, P.80-85 (14.00.00) IF-0.15.

4. Юлдашева Г.Р., Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К., Мусаходжаева Д.А. Влияние новой вирусной инфекции COVID-19 на беременную женщину, плод и новорожденного (обзор литературы) // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2021. №4. С.133-138 (14.00.00. №3).

5. Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Джаббарова Ю.К. Новое экстремальное состояние в акушерстве – “Цитокиновый шторм” у беременных с COVID-19 // «Новый день в медицине». Ташкент, 2021, №6 (38/1), С.21-24 (14.00.00. №22).

6. Djabbarova Y.K., Ismoilova Sh.T., Yuldasheva G.R. Pregnancy and Childbirth in Women with Confirmed COVID-19 // Journal Clinical Reviews & Case Reports. USA, 2021, Review Article 10 March, Volume 6, Issue 3. P.593-595 (14.00.00) IF-1.83.

7. Мусаходжаева Д.А., Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Азизова З.Ш. Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин в различные сроки гестации, переболевших вне беременности COVID-19 // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2022, №1. С.108-111 (14.00.00. №3).

8. Джаббарова Ю.К., Юлдашева Г.Р. Уроки коронавирусной инфекции в акушерской практике // Педиатрия. Ташкент, 2024, №4

II бўлим (II часть, part II)

9. Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева, Д.А., Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Сравнительная оценка уровня цитокинов у беременных женщин, перенесших COVID-19 вне беременности // Научно-практический журнал Прикаспийский вестник медицины и фармации. Астрахань, 2021, Том 2, № 1, - С.57-58.

10. Джаббарова Ю. К., Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А. Рустамова Н.Б., Курбанова С.Ю. Анализ течения беременности у женщин, перенесших COVID-19 вне беременности // MEDICAL REVIEW Vol .7, N4: X Ежегодная Международная научно-практическая конференция. «Актуальные вопросы медицины» и IV спутниковый Форум по общественному здоровью и политике здравоохранения. Посвящается 100-летию юбилею Общенационального Лидера Азербайджанского Народа Гейдара Алирза оглы Алиева. Баку, 2023, 27-28 апреля, - С.34-35.

11. Джаббарова Ю.К., Юлдашева Г.Р., Мусаходжаева Д.А., Рустамова Н.Б., Курбанова С. Уровень мелиаторов иммунного ответа у беременных жнщин, перенесших COVID-19 вне беременности // «Проблемы дефицита железа у женщин в разные периоды жизни» Материалы научно-практичной конференции с международным участием, посвященной юбилею д.м.н. профессора Джаббаровой Ю.К. Сб. Тезисов. Ташкент, 2024, 15.01.2024г, - С.88-89.

12. Yuldasheva G.R., Djabbarova Y.K., Azizova Z.Sh. Characteristics of COVID -19 course in pregnant women and outcome of delivery for mother and child // Акушерские и перинатальные аспекты при соматической патологии. Научно-практическая конференция с международным участием, посвящается памяти проф. А.А. Кадыровой Сб. тезисов. Ташкент, 2024, 05.03.2024, - С.44-45.

13. Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Мусаходжаева Д.А. Анализ течения беременности у женщин, перенесших COVID-19 вне беременности // XI Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» Medical Review. Vol. 8. assc.prof. Amir V. Aliyev, Баку, 2024, 7-28 марта, - С.53.

14. Юлдашева Г.Р., Джаббарова Л.А. Исход беременности и родов у женщин с COVID-19// Международная научно-практическая конференция «Роль инновации в медицине» Ургенч, 2024, 26-27 апрель. - С.215-219.

15. Yuldasheva G.R., Djabbarova Y.K., Musakhodzhayeva D.A. Characteristics of cytokine status in pregnant women, women who underwent COVID-19 outside pregnancy // Ilm-fan muammolari tadqiqotchilar talqinida. Toshkent, 2024, 29 aprel, 101-105 B.

16. DGU 38239. Yuldasheva G.R., Musaxodjayeva D.A., Djabbarova Y.Q.,

«Особенности синтеза цитокинов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в предгравидарном периоде». // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi Guvohnoma, 2023 yil

17. Мусаходжаева Д.А., Юлдашева Г.Р., Джаббарова Ю.К., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Хакимова Г.Б. Диагностические критерии оценки синтеза интерферонов у беременных женщин, перенесших COVID-19 в прндгравидарном периоде. Методические рекомендации, Ташкент, 2022, 27 с.